

Avaliação Neuropsicológica na Doença Alzheimer e Demência Frontotemporal: critérios nosológicos

Ari Alex Ramos

Amer Cavalheiro Hamdan *

Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) e a Demência Frontotemporal (DFT) são manifestações frequentemente observadas na prática clínica em avaliação neuropsicológica no idoso. Contudo, a similaridade dessas manifestações impõe uma dificuldade para estabelecer quais são os critérios diagnósticos diferenciais. O objetivo deste artigo é descrever os principais critérios nosológicos para a DA e para a DFT. A neurofisiopatologia é um marcador evidente nessa distinção. Uma plena compreensão nosológica nos distintos quadros demências é importante para a avaliação neuropsicológica.

Palavras-chave: demência; avaliação neuropsicológica; doença de Alzheimer, demência frontotemporal; neuropsicologia; idoso.

ABSTRACT

Título em inglês

Alzheimer's disease (AD) and Frontotemporal Dementia (FTD) are clinical symptoms often observed in practice in neuropsychological assessment in the elderly. However, the similarity of these events represents a difficulty to establish which would be the differential diagnostic criteria. The purpose of this article is to describe the main nosologic criteria for AD and FTD. The neuropathophysiology is a clear marker of this distinction. The nosological understanding of the different characteristics of dementia subtypes is important for neuropsychological assessment.

Keywords: dementia; neuropsychological assessment; Alzheimer's disease; frontotemporal dementia; neuropsychology; elderly.

A avaliação neuropsicológica (AN) é um procedimento de investigação das relações entre as funções cognitivo-comportamentais e as funções do Sistema Nervoso Central (Hamdan, Pereira, & Riechi, 2011). O objetivo da AN é descrever as alterações cognitivas decorrentes de lesões e disfunções cerebrais no indivíduo. É um método eficiente para auxiliar no diagnóstico e no acompanhamento da evolução de inúmeras condições clínicas, em particular, nas demências. Demência é um termo amplo utilizado para designar uma variedade de condições clínicas caracterizadas

pelo comprometimento intelectual que interfere nas atividades do dia a dia do paciente. Existem várias causas de demência (ver Tabela 1). A AN é importante para o diagnóstico clínico dos quadros demenciais. Para cumprir essa finalidade é essencial conhecer os critérios diagnósticos das diferentes doenças. O objetivo deste artigo é descrever os principais critérios nosológicos para a Doença de Alzheimer (DA) e a Demência Frontotemporal (DFT). Ambas estão entre os quadros demenciais mais frequentes na prática clínica em avaliação neuropsicológica no idoso.

* Endereço para correspondência: Amer Cavalheiro Hamdan – amerc.hamdan@gmail.com

Tabela 1
Principais causas de demências

| |
|--|
| Doença de Alzheimer (Mielke et al., 2014) |
| Doença vascular (Hachinski et al., 2006) |
| Demência Frontotemporal (Elderkin-Thompson, Boone, Hwang, & Kumar, 2004) |
| Esclerose múltipla (Calabrese, 2006) |
| HIV (Hardy & Vance, 2009) |

Doença de Alzheimer

Com o avanço da expectativa de vida nas últimas décadas, a DA tem prevalecido como a causa mais frequente de demência (Hamdan & Bueno, 2005; Reitz, Brayne, & Mayeux, 2011). A DA é caracterizada por um progressivo comprometimento cognitivo, comportamental e funcional na idade adulta, sobretudo na velhice (Reitz & Mayeux, 2014; Valls-Pedret, Molinuevo, & Rami, 2010). Estima-se que a incidência de DA triplicará nos próximos 40 anos nos Estados Unidos, atingindo 13,8 milhões de pessoas em 2050, contra 4,7 milhões, em 2010 (Hebert, Weuve, Scherr, & Evans, 2013). De evolução lenta e insidiosa, a DA prejudica progressivamente funções neurocognitivas como memória, orientação, juízo, planejamento e linguagem (Herrera-Rivero, Hernandez-Aguilar, Manzo, & Aranda-Abreu, 2010). Com a progressão da demência, o indivíduo perde gradativamente a capacidade de gerenciar as atividades da vida diária (trabalho, estudo, lazer, vida social), e, inclusive, em estágios mais avançados, a capacidade de cuidar de questões básicas, como higiene pessoal e alimentação, necessitando da presença e ajuda de um cuidador (Cruz & Hamdan, 2008). Em nível histopatológico, a presença dos emaranhados neurofibrilares e placas senis no cérebro gradualmente levam à perda de sinapses e morte neuronal, cujas manifestações clínicas aparecem na forma de alterações cognitivas (Valls-Pedret et al., 2010). A gravidade dos sintomas aumenta conforme as diversas partes do cérebro vão sendo gradativamente danificadas (Herrera-Rivero et al., 2010).

Não há uma causa específica para a DA e sua etiopatogenia é múltipla. Diversos fatores de risco como mudanças cerebrovasculares (infarto hemorrágico, infartos corticais isquêmicos, vasculopatias e alterações na substância branca), idade, herança genética,

alimentação, traumatismo crânio-encefálico e estado de saúde geral são possíveis fatores para o desenvolvimento de demências (Herrera-Rivero et al., 2010; Reitz & Mayeux, 2014). Por outro lado, embora possam estar associados com a etiologia ou resultados de uma determinada doença, os fatores de risco geralmente não são suficientemente sensíveis e específicos para se tornarem marcadores de um provável diagnóstico (Reitz et al., 2011). Considera-se a idade o principal fator de risco para o desenvolvimento de DA (Herrera-Rivero et al., 2010; Valls-Pedret et al., 2010).

A DA não tem cura e, até o momento, não há medicamentos capazes de conter o avanço da demência e evitar o comprometimento progressivo de funções neurocognitivas. Os fármacos anticolinesterásicos (tacrina, donepezil, rivastagmina e galantamina) e a memantina (antagonista não competitivo do receptor NMDA do glutamato), disponíveis para tratamento da DA no Brasil (Vale et al., 2011), possuem efeito limitado e apenas aliviam os sintomas clínicos, retardando o declínio cognitivo por um curto período de tempo, que varia de 6 a 12 meses (Buschert, Bokde, & Hampel, 2010). Os anticolinesterásicos atuam no sentido de reduzir a degradação da acetilcolina – neurotransmissor implicado em diversos processos cognitivos e cuja síntese é drasticamente reduzida na DA. Os anticolinesterásicos são recomendados para as fases leve a moderada da DA, ao passo que a memantina é recomendada nas fases moderada a grave, podendo, inclusive, ser associada com o uso de anticolinesterásicos (Vale et al., 2011). Entretanto, essas drogas tratam apenas os sintomas cognitivos da DA (Herrera-Rivero et al., 2010), sendo que para os sintomas psiquiátricos e comportamentais são utilizados preferencialmente fármacos antidepressivos, antipsicóticos e benzodiazepínicos (Vale et al., 2011).

Além de serem menos dispendiosas, as intervenções cognitivas não farmacológicas são objeto crescente de estudos, consistindo em uma abordagem emergente cujas estratégias terapêuticas estão direcionadas à prevenção e ao tratamento da DA. As intervenções cognitivas partem do conceito de plasticidade neural (Buschert et al., 2010). De fato, as experiências ao longo da vida podem interferir em processos como neurogênese, sinaptogênese e angiogênese, alterando a anatomia do cérebro, inclusive quanto ao volume cerebral, subsidiando resistência à apoptose (morte neuronal), promovendo a plasticidade neural (Stern, 2009) e auxiliando no gerenciamento de problemas decorrentes de neuropatologias (Siedlecki et al., 2009). Níveis elevados de inteligência (QI) e educação (mais especificamente o grau de alfabetização, não os anos de educação formal propriamente ditos), ocupação profissional, atividades de lazer e participação em atividades intelectuais e sociais têm sido propostos como aspectos que atuam como efeito protetor, que podem reduzir o risco de demência, retardar ou melhorar prejuízos cognitivos decorrentes de neurodegeneração e minimizar a taxa de comprometimento da memória no envelhecimento normal (Jones et al., 2011; Stern, 2006, 2009). Os resultados quanto à prática de exercícios físicos como fator neuroprotetivo em pessoas idosas são contraditórios, muito embora se saiba que atividades físicas aumentam o fluxo sanguíneo cerebral, o consumo de glicose e extração de oxigênio (Buschert et al., 2010; Reitz & Mayeux, 2014).

Diversos estudos apontam que há um longo período assintomático na DA, com progressão neuropatofisiológica que se inicia anos, ou mesmo décadas, antes da emergência dos primeiros sintomas clínicos de demência. Há casos, inclusive, em que a manifestação clínica da DA nunca ocorre durante a vida, mesmo com o progressivo comprometimento de áreas corticais (Sperling et al., 2011). A confirmação definitiva de DA só é possível por exame *post mortem* (Herrera-Rivero et al., 2010) e há vários estudos com autópsia que indicam as características neuropatofisiológicas próprias para o diagnóstico definitivo de DA, muito embora a demência nunca tenha se manifestado clinicamente ao longo da vida (Sperling et al., 2011). A principal hipótese explicativa para essa condição assintomática (breve ou longa) são os constructos de reserva cognitiva (RC) e reserva cerebral (RL).

A RC tem sido proposta como um dos principais fatores que podem retardar, ou mesmo reduzir, o risco de demenciais (Buschert et al., 2010; Siedlecki et al., 2009; Stern, 2006, 2009; Tucker & Stern, 2011) e explicar a heterogeneidade na manifestação clínica de condições neurodegenerativas, como na DA (Valls-Pedret et al., 2010). Em síntese, tanto na presença de dano cerebral como no envelhecimento normal, a RC pode melhorar ou piorar o desempenho na execução de tarefas. Essa capacidade está relacionada a diferenças individuais no processamento cognitivo e nas redes neurais, ou seja, a hipótese da RC postula que processos cognitivos preexistentes (anterior a um dano cerebral) e a capacidade de criar mecanismos compensatórios auxiliam o indivíduo no manejo dos problemas decorrentes do comprometimento estrutural e funcional do cérebro (Stern, 2006, 2009). Na ausência de comprometimento cerebral, um alto nível de RC permite que indivíduos jovens e saudáveis executem tarefas com maior capacidade e de forma mais eficiente (Tucker & Stern, 2011). Com isso, os mesmos mecanismos e processos cognitivos que permitem retardar o início de demência também possibilitam ao indivíduo lidar de forma mais eficiente com as mudanças cerebrais decorrentes do processo de envelhecimento normal (Siedlecki et al., 2009; Stern, 2006, 2009).

O conceito de RL, diferentemente da RC, está relacionado a aspectos de estruturas neuroanatômicas do cérebro e não à sua funcionalidade propriamente dita. Exemplos concretos de RL são o tamanho do cérebro e a quantidade de neurônios e sinapses. Postula-se que há um limiar crítico para cada pessoa a partir do qual uma lesão cerebral é suficiente para produzir déficits clínicos e funcionais. Em outras palavras, o cérebro tolera uma injúria até determinado ponto. Essa diferença estrutural permite que haja diferença individual na tolerância a um dano cerebral, sem a necessária emergência de prejuízos cognitivos e/ou funcionais (Stern, 2002, 2006, 2009). Embora a maior parte das pesquisas sobre RC e/ou RL estejam relacionadas à DA (Jones et al., 2011) e ao declínio cognitivo próprio do processo de envelhecimento normal (Tucker & Stern, 2011), elas também são investigadas em outros quadros neuropatológicos, tais como Demência Frontotemporal (Premi et al., 2013), Esclerose Múltipla (Sumowski et al., 2013), Doença de Parkinson

(Hindle, Martyr, & Clare, 2014) e HIV/AIDS (Foley et al., 2012; Morgan et al., 2012).

Por diversas razões, que incluem aspectos biológicos (genética, diferenças hormonais e neurofisiológicas) e diferenças psicossociais e culturais (por exemplo, acesso à educação, ocupação profissional, participação ativa em guerras), o índice de prevalência de DA em mulheres é maior que em homens. Uma possível explicação para esse fato está no perfil de RC e RL entre os gêneros (Mielke, Vemuri, & Rocca, 2014). De fato, como o nível de educação é considerado o principal fator protetor contra demências, é fácil observar que até o século passado os homens possuíam maiores chances de se engajarem em atividades intelectuais: fato que sofrerá profundas mudanças neste século e possivelmente alterará o quadro epidemiológico de DA entre os gêneros, provavelmente, equiparando-os.

Estudos neuropsicológicos têm evidenciado que o processo de envelhecimento natural é acompanhado pelo declínio no processamento da informação, funções executivas, memória episódica e raciocínio (Sperling et al., 2011), além de aspectos neurofisiológicos como encolhimento do cérebro e expansão dos ventrículos (Mielke et al., 2014). Tanto o DSM-IV-TR como a CID-10 estabelecem a testagem neuropsicológica como exigência para o diagnóstico clínico de DA. Chaves et al. (2011) realizaram extensa revisão sistemática sobre o uso de instrumentos neuropsicológicos na população brasileira para o diagnóstico de DA. Para recomendá-los à prática neuropsicológica, os autores avaliaram critérios importantes como tradução e adaptação, consistência interna, validade convergente e divergente, estabilidade temporal, validade diagnóstica e análise de variáveis sociodemográficas. Para aqueles que se dedicam à avaliação neuropsicológica de idosos, a leitura do artigo é altamente recomendável.

Demência frontotemporal (DFP)

A DFT consiste em um conjunto de síndromes neurodegenerativas associadas que comprometem progressivamente o comportamento e/ou a linguagem. Quando comparada com outros quadros demenciais, a DFT apresenta um curso de progressão muito mais rápido, caracterizando-se por distúrbios do movimento e/ou da linguagem, mudanças comportamentais pro-

gressivas e prejuízos nas funções executivas. O termo frontotemporal é devido ao comprometimento do córtex frontal e temporal, com relativa preservação das áreas posteriores do cérebro, nos períodos iniciais da demência. Não há consenso quanto à epidemiologia e os estudos divergem amplamente sobre a incidência da doença na população em geral. Sabe-se que a DFT se manifesta mais cedo que a DA, com média estimativa que varia entre 50-60 anos para início do quadro demencial. Apenas 22% dos casos têm início após os 65 anos de idade (Fernandez-Matarrubia, Matias-Guiu, Moreno-Ramos, & Matias-Guiu, 2013; Ghosh & Lippa, 2013; Seelaar, Rohrer, Pijnenburg, Fox, & van Swieten, 2011; Weder, Aziz, Wilkins, & Tampi, 2007).

A manifestação clínica da DFT se apresenta de três formas distintas: a variante frontal da DFT (vfDFT), a Demência Semântica (DS) e a Afasia Progressiva não Fluente (APnF). Essa tríptica divisão é explicada quando se considera que os subtipos e os sintomas de uma DFT estão diretamente vinculados à topografia da lesão cerebral. Com efeito, a vfDFT acomete simetricamente os lóbulos frontal e temporal anterior, a DS causa atrofia bilateral no lóbulo temporal anterior (principalmente o esquerdo) e a APnF causa disfunção no lóbulo frontotemporal (Ghosh & Lippa, 2013; Seelaar et al., 2011; Weder et al., 2007). Algumas vezes, a DS e a APnF são enquadradas dentro de um espectro maior de desordens da linguagem, comumente denominado Afasia Progressiva Primária (Ghosh & Lippa, 2013; Warren, Rohrer, & Rossor, 2013). Nos estágios iniciais, a DFT ainda é confundida com DA e a heterogeneidade clínica (subtipos) dificulta o diagnóstico diferencial (Valverde, Jimenez-Escrig, Gobernado, & Baron, 2009).

Na DS, há prejuízos na memória semântica e na compreensão do significado das palavras. Geralmente, o paciente tem discurso fluente, mas pobre, com dificuldades para recordar nomes e pouca precisão na utilização de termos adequados. Em quadros mais severos, os déficits vão muito além da linguagem, comprometendo o reconhecimento de faces (prosopagnosia) e objetos visuais (agnosia visual). De outra parte, as principais características da APnF são erros fonêmicos (sons da fala) ou articulatórios (fonética, apraxia do discurso); entre outras alterações, destaca-se principalmente, o agramatismo (Warren et al.,

2013). Na APnF, inicialmente os déficits podem se restringir unicamente à linguagem, progredindo, em poucos ou vários anos, para a manifestação de um quadro demencial global (Ghosh & Lippa, 2013). Um aspecto diferencial da APnF é o comprometimento severo da capacidade de recordar palavras, enquanto o reconhecimento do significado está preservado (Neary, Snowden, & Mann, 2005), ou seja, a semântica não é afetada.

O início da DFT pode ocorrer de forma insidiosa. Na vfDFT, a manifestação da demência pode iniciar com alterações sutis de comportamento, como redução da libido, mudança na dieta ou nas preferências musicais, divertimentos infantis ou mudanças de trabalho (Warren, Rohrer, & Rossor, 2013). De fato, os pacientes acometidos pela vfDFT têm dificuldades em

seguir rotinas (Fernandez-Matarrubia et al., 2013). Normalmente, durante a entrevista clínica é possível colher mais detalhes do quadro demencial, se comparado com o uso de testes padronizados, cujos resultados podem indicar erroneamente que o paciente tem seu funcionamento cognitivo totalmente preservado (Warren et al., 2013) e mascarar dados qualitativos que influenciaram o desempenho (Neary et al., 2005), uma vez que a maioria dos testes neuropsicológicos são mais sensíveis a disfunções no córtex frontal dorsolateral que no ventromedial (Fernandez-Matarrubia et al., 2013). Nesse caso, é importante que o clínico entreviste o cuidador sobre aspectos da vida diária do paciente, para confirmar alterações comportamentais que indiquem um possível quadro de vfDFT (Tabela 2).

Tabela 2

Principais características da demência frontotemporal

| | Áreas cerebrais | Principais sintomas | Funções preservadas para diagnóstico diferencial | Consciência do déficit |
|--------------|---------------------------------------|---|---|------------------------|
| vfDFT | frontal/pré-frontal temporal anterior | apatia ou inércia precoce isolamento social perseveração desinibição embotamento afetivo inflexibilidade déficits na atenção mudança nos hábitos alimentares mudança de personalidade perda da espontaneidade comprometimento das funções executivas estereotipias comprometimento da memória de trabalho | linguagem memória (relativa) funções corticais posteriores habilidades visuo-espaciais | parcial |
| DS | temporal anterior | prejuízo na compreensão de palavras prejuízo na recordação de informações não verbais desinibição obsessão compulsão mudança nos hábitos alimentares prosopagnosia agnosia visual | fluidez na fala (porém pobre) memória episódica (relativa) memória de trabalho | prejudicada |

| | | | | |
|-------------|----------------------------|---|---|-------------|
| APnF | frontotemporal esquerdo | anomia discurso lentificado dificuldade de compreender sentenças sintaticamente complexas mutismo frases telegráficas apraxia do discurso agramatismo | compreensão do significado das palavras ausência de problemas comportamentais (fase inicial) | prejudicada |
|-------------|----------------------------|---|---|-------------|

Nota: vfDFT = variante frontal da demência frontotemporal; DS = demência semântica; APnF = afasia progressiva não fluente.

A avaliação neuropsicológica é um instrumento útil no diagnóstico de DFT, analisando características comportamentais e cognitivas que permitam chegar ao diagnóstico nosológico e diferencial (Valverde et al., 2009). A identificação de atrofia frontal ou temporal, por meio de neuroimagem, não é suficiente para determinar um quadro clínico de DFT que, até o momento, só é possível por meio da avaliação neuropsicológica (Neary et al., 2005). Na vfDFT, por exemplo, é comum que anormalidades em neuroimagem apareçam somente em estágios mais avançados da demência (Weder et al., 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo deste artigo foi descrever os principais critérios nosológicos na Doença de Alzheimer (DA) e na Demência Frontotemporal (DFT). Uma compreensão nosológica dos diferentes quadros demenciais é importante para a prática clínica na avaliação neuropsicológica no idoso. A DA e a DFT estão entre os quadros demenciais mais frequentes na clínica neuropsicogeriátrica. Apesar da similaridade, a literatura científica tem evidenciado significativas diferenças nos mecanismos neurofisiopatológicos que afetam os modos de intervenção e o prognóstico da doença. Portanto, compreender os critérios diagnósticos para a DA e a DFT auxilia na sua identificação e no seu tratamento.

REFERÊNCIAS

- Buschert, V., Bokde, A. L., & Hampel, H. (2010). Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(9), 508-517. doi: 10.1038/nrneurol.2010.113
- Calabrese, P. (2006). Neuropsychology of multiple sclerosis: An overview. *Journal of Neurology*, 253, 10-15. doi: 10.1007/s00415-006-1103-1
- Chaves, M. L., Godinho, C. C., Porto, C. S., Mansur, L., Carthery-Goulart, M. T., Yassuda, M. S., & Beato, R. (2011). Doença de Alzheimer: avaliação cognitiva, comportamental e funcional. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(supl 1).
- Cruz, M. N., & Hamdan, A. C. (2008). O impacto da Doença de Alzheimer no cuidador. *Psicologia em Estudo*, 13, 223-229.
- Elderkin-Thompson, V., Boone, K. B., Hwang, S., & Kumar, A. (2004). Neurocognitive profiles in elderly patients with frontotemporal degeneration or major depressive disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(5), 753-771. doi: 10.1017/s1355617704105067
- Fernandez-Matarrubia, M., Matias-Guiu, J. A., Moreno-Ramos, T., & Matias-Guiu, J. (2013). Demencia frontotemporal variante conductual: aproximación clínica y terapéutica. *Neurología*. doi: 10.1016/j.nrl.2013.03.001
- Foley, J. M., Ettenhofer, M. L., Kim, M. S., Behdin, N., Castellon, S. A., & Hinkin, C. H. (2012). Cognitive reserve as a protective factor in older HIV-positive patients at risk for cognitive decline. *Applied Neuropsychology: Adult*, 19(1), 16-25. doi: 10.1080/09084282.2011.595601
- Ghosh, S., & Lippa, C. F. (2013). Clinical Subtypes of Frontotemporal Dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and other dementias*. doi: 10.1177/1533317513494442
- Hachinski, V., Iadecola, C., Petersen, R. C., Breteler, M. M., Nyenhuis, D. L., Black, S. E., ... Leblanc, G. G. (2006). National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*, 37(9), 2220-2241. doi: 10.1161/01.str.0000237236.88823.47
- Hamdan, A. C., & Bueno, O. F. A. (2005). Relações entre controle executivo central e memória episódica verbal no Comprometimento Cognitivo Leve e na Demência Tipo Alzheimer. *Estudos de Psicologia (Natal)*, 10, 63-71.
- Hamdan, A. C., Pereira, A. P. A., & Riechi, T. I. J. S. (2011). Avaliação e reabilitação neuropsicológica: Desenvolvimento histórico e perspectivas atuais. *Interação em Psicologia*, 15(especial), 47-58.

- Hardy, D. J., & Vance, D. E. (2009). The Neuropsychology of HIV/AIDS in Older Adults. *Neuropsychology Review*, 19(2), 263-272. doi: 10.1007/s11065-009-9087-0
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80(19), 1778-1783. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5
- Herrera-Rivero, M., Hernandez-Aguilar, M. E., Manzo, J., & Aranda-Abreu, G. E. (2010). Enfermedad de Alzheimer: inmunidad y diagnóstico. *Revista de Neurologia*, 51(3), 153-164.
- Hindle, J. V., Martyr, A., & Clare, L. (2014). Cognitive reserve in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(1), 1-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.08.010
- Jones, R. N., Manly, J., Glymour, M. M., Rentz, D. M., Jefferson, A. L., & Stern, Y. (2011). Conceptual and Measurement Challenges in Research on Cognitive Reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(4), 593-601. doi: 10.1017/S1355617110001748
- Mielke, M. M., Vemuri, P., & Rocca, W. A. (2014). Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Journal of Clinical Epidemiology*, 6, 37-48. doi: 10.2147/CLEP.S37929
- Morgan, E. E., Woods, S. P., Smith, C., Weber, E., Scott, J. C., & Grant, I. (2012). Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS and Behavior*, 16(8), 2279-2285. doi: 10.1007/s10461-012-0229-7
- Neary, D., Snowden, J., & Mann, D. (2005). Frontotemporal dementia. *Lancet Neurology*, 4(11), 771-780. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70223-4
- Premi, E., Garibotto, V., Gazzina, S., Grassi, M., Cosseddu, M., Paghera, B., ... Borroni, B. (2013). Beyond cognitive reserve: behavioural reserve hypothesis in Frontotemporal Dementia. *Behavioural Brain Research*, 245, 58-62. doi: 10.1016/j.bbr.2013.01.030
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 137-152. doi: 10.1038/nrneurol.2011.2
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology* (Article in Press). doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.024
- Seelaar, H., Rohrer, J. D., Pijnenburg, Y. A., Fox, N. C., & van Swieten, J. C. (2011). Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(5), 476-486. doi: 10.1136/jnnp.2010.212225
- Siedlecki, K. L., Stern, Y., Reuben, A., Sacco, R. L., Elkind, M. S. V., & Wright, C. B. (2009). Construct validity of cognitive reserve in a multiethnic cohort: The Northern Manhattan Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(4), 558-569. doi: 10.1017/S1355617709090857
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448-460.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 20(2), 112-117. doi: 10.1097/01.wad.0000213815.20177.19
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Riccitelli, G., Comi, G., DeLuca, J., & Filippi, M. (2013). Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology*, 80(24), 2186-2193. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e98b
- Tucker, A. M., & Stern, Y. (2011). Cognitive reserve in aging. *Current Alzheimer Research*, 8(4), 354-360.
- Vale, F. d. A. C. d., Corrêa Neto, Y., Bertolucci, P. H. F., Machado, J. C. B., Silva, D. J. d., Allam, N., & Balthazar, M. L. F. (2011). Tratamento da doença de Alzheimer. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(Supl 1), 34-38.
- Valls-Pedret, C., Molinuevo, J. L., & Rami, L. (2010). Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Revista de Neurologia*, 51(8), 471-480.
- Valverde, A. H., Jimenez-Escrig, A., Gobernado, J., & Baron, M. (2009). A short neuropsychologic and cognitive evaluation of frontotemporal dementia. *Clinical Neurology & Neurosurgery*, 111(3), 251-255. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.10.012
- Warren, J. D., Rohrer, J. D., & Rossor, M. N. (2013). Clinical review. Frontotemporal dementia. *British Medical Journal*, 347, f4827. doi: 10.1136/bmj.f4827
- Weder, N. D., Aziz, R., Wilkins, K., & Tampi, R. R. (2007). Frontotemporal dementias: a review. *Annals of General Psychiatry*, 6, 15. doi: 10.1186/1744-859X-6-15

Recebido em: 12/12/2013

Revisões requeridas em: 31/03/2014

Aceito em: 23/08/2014